

单胺氧化酶 A 介导的活性氧簇在心血管疾病中的作用

代地林^{1,2,3}, 吴园^{1,2,3}, 包明威^{1,2,3*}

1. 武汉大学人民医院心血管内科, 武汉 430060;
2. 武汉大学心血管病研究所, 武汉 430060;
3. 心血管病湖北省重点实验室, 武汉 430060

摘要: 心血管疾病是人类最常见的死亡原因之一, 其发病率逐年上升, 因此, 寻找有效的心血管疾病预防和诊治方法越来越迫切。单胺氧化酶 A (monoamine oxidase A, MAO-A) 是一种定位于线粒体外膜的黄素酶, 负责 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 和去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 的氧化脱氨, 在这个过程中伴随过氧化氢 (hydrogen peroxide, H_2O_2)、醛和氨等活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 的堆积。过量产生的 ROS 通过靶向线粒体 DNA, 导致线粒体功能障碍, 从而加速 ROS 的产生, 这是引起心脏氧化应激和心脏损伤的主要原因。既往 MAO-A 抑制剂多用于精神及神经系统疾病的治疗, 但 MAO-A 在心血管疾病中的作用直到最近才受到关注。基于以上研究发现, 系统综述了 MAO-A 降解胺类物质生成的 ROS 在心血管疾病中的作用, 以及作为治疗心血管疾病的潜力, 以期对心血管疾病的治疗提供参考数据。

关键词: 单胺氧化酶 A; 活性氧簇; 神经递质; 心血管疾病

DOI: 10.19586/j.2095-2341.2023.0004

中图分类号: R331.3+6 文献标志码: A

The Effects of Reactive Oxygen Species Mediated by Monoamine Oxidase A in Cardiovascular Diseases

DAI Dilin^{1,2,3}, WU Yuan^{1,2,3}, BAO Mingwei^{1,2,3*}

1. Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China;
2. Cardiovascular Research Institute of Wuhan University, Wuhan 430060, China;
3. Hubei Key Laboratory of Cardiology, Wuhan 430060, China

Abstract: Cardiovascular disease is one of the most common causes of death in the world, and its incidence rate is increasing annually. Therefore, it is becoming increasingly urgent to find effective methods for prevention, diagnosis and treatment of cardiovascular disease. Monoamine oxidase A (MAO-A), a flavoenzyme located in the outer membrane of mitochondria, is responsible for the oxidative deamination of 5-hydroxytryptamine (5-HT) and norepinephrine (NE), where accompanied by the accumulation of reactive oxygen species (ROS), such as hydrogen peroxide (H_2O_2), aldehyde and ammonia. Excessively produced ROS leads to mitochondrial dysfunction by targeting mitochondrial DNA, thereby accelerating ROS production, which is the main cause of cardiac oxidative stress and cardiac injury. Previously, MAO-A inhibitors were mostly used for the treatment of mental and nervous system diseases, but the roles of MAO-A in cardiovascular diseases have not been concerned until recently. Based on the above research findings, the role of ROS produced by MAO-A degradation of amines in cardiovascular diseases and its potential as a treatment for cardiovascular diseases were systematically reviewed, which was expected to provide reference for cardiovascular diseases treatment.

Key words: monoamine oxidase A; reactive oxygen species; neurotransmitter; cardiovascular disease

收稿日期: 2023-01-11; 接受日期: 2023-02-22

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81770507; 81970438)

联系方式: 代地林 E-mail: 2020203020006@whu.edu.cn; *通信作者 包明威 E-mail: mbao@whu.edu.cn

流行病学研究显示,我国心血管疾病的患病率呈逐年上升趋势,心血管疾病已成为导致城乡居民死亡的主要原因之一^[1]。心血管疾病发病率的急剧上升引起了研究人员对其发病机制与治疗相关研究的极大兴趣。单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)是一种线粒体酶,通过位于羧基末端的跨膜螺旋固定在线粒体外膜,其主要生理作用是降解内源性单胺类神经递质和膳食胺^[2]。MAO包括MAO-A和MAO-B两种同工酶,分别由527和520个氨基酸组成,具有70%的同源性^[3]。MAO-A主要在心脏、肠道和胎盘中表达,MAO-B主要在大脑和血小板中表达^[4-5]。在底物特异性方面,MAO-B特异性作用于苯乙胺^[6],MAO-A作用于5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)等^[2]。此前,MAO-A的研究主要集中在精神及神经系统疾病,如MAO-A抑制剂在临床上用于治疗抑郁症等^[7]。近年来,越来越多的研究证实MAO-A抑制可改善高血压、糖尿病心肌病、缺血再灌注损伤、心力衰竭等心血管疾病的心脏纤维化、心肌细胞死亡、线粒体功能障碍等,从而起到改善心脏重构的作用^[8-10]。本文对MAO-A介导的活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)产生在心血管疾病中的作用,以及MAO-A抑制作为治疗心血管疾病的潜力进行了综述,以期对心血管疾病的治疗提供参考数据。

1 MAO-A介导ROS的产生

目前,对MAO-A的研究大多着眼于通过单胺类神经递质的降解作用改变神经突触内的神经递质浓度,从而对神经系统的功能产生影响^[3]。近年来,研究发现MAO-A介导的活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)产生与心血管疾病的发生、发展存在紧密联系^[4-6]。一些研究证实MAO-A参与胺类神经递质和膳食胺的分解代谢,在此过程中会产生副产物过氧化氢(hydrogen peroxide, H_2O_2)和醛类物质,这是ROS的主要来源之一^[11-12]。

氧化应激是由ROS产生和内在抗氧化防御系统之间的不平衡状态决定的。正常的ROS水平对维持血管功能至关重要,而过度产生的ROS加剧了氧化应激,造成线粒体氧化损伤,导致血管

损伤、炎症细胞募集,引起脂质过氧化和金属蛋白酶的活化及细胞外基质沉积,共同促进血管重塑,从而影响心脏的结构和功能^[13]。

1.1 MAO-A与5-HT

5-HT又名血清素,是一种生物胺,广泛存在于哺乳动物组织中,特别是在大脑皮质和神经突触内含量很高;而外周血清素主要由肠嗜铬细胞产生,储存在血小板中,在止血或病理性血栓形成过程中血小板活化后释放^[14-15]。另外,在心脏中,色氨酸经色氨酸羟化酶催化生成5-羟色胺,再经5-羟色胺脱羧酶催化成5-HT^[16]。有研究发现,5-HT参与心脏疾病的多种病理生理过程,包括心室肥大、纤维化和缺血再灌注损伤^[14,17]。心脏中5-HT的可用性和活性不仅取决于其释放和产生,还取决于其局部降解。事实上,细胞外的5-HT可以通过5-HT转运体进入心肌细胞内,并由MAO-A代谢为5-羟基吲哚乙酸(5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HIAA),同时产生 H_2O_2 作为副产物引起心肌细胞损伤^[17]。因此,5-HT在心脏中的降解可能与其在心脏中的生理和病理作用有关。

1.2 MAO-A与NE

NE是一种交感神经胺,属于儿茶酚胺,其分解代谢可能在急性和慢性心血管疾病中发挥作用,特别是在交感神经过度激活的状态下^[18]。在正常心脏中,交感神经末梢释放的NE大部分被神经末梢再摄取,剩余的细胞外NE扩散到循环中,或被邻近组织中的儿茶酚-O-甲基转移酶(catechol-O-methyltransferase, COMT)或MAO-A代谢^[19]。在这个过程中,已经证实MAO-A可分解代谢NE产生 H_2O_2 ,导致线粒体DNA损伤,从而引起心脏结构和功能的改变^[12,20]。

研究显示,在压力负荷的心脏中,NE分解代谢增加,主要表现为心脏组织中NE水平显著降低,分解产物二羟基苯甘醇(3,4-dihydroxyphenylglycol, DHPG)和 H_2O_2 增加,而加入MAO-A抑制剂氯吉林可防止DHPG和 H_2O_2 升高及心脏NE耗竭,并改善心脏氧化应激加剧和心脏功能受损^[21]。在心力衰竭患者中,交感神经末梢重摄取NE减少,而心脏组织摄取增加,COMT和MAO-A的活性增强^[12,22]。这些发现说明NE的可用性增加可能是MAO-A活性增加的主要原因,但具体的影响机制还有待进一步研究。

2 MAO-A 介导的 ROS 在心血管疾病中的作用

MAO-A 分解代谢神经胺类物质产生的 H_2O_2 在心血管疾病中的作用证据主要来自临床前研究,且大多集中在中枢和周围神经系统,对 MAO-A 在心血管疾病中的作用研究相对较少。

2.1 ROS 与高血压

MAO-A 介导的 ROS 增加在高血压的发病机制中起着关键作用,减少 ROS 的产生有助于降低血压。ROS 引起高血压的机制复杂多样,过度产生的 ROS 通过解偶联内皮一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS),并与一氧化氮(nitric oxide, NO)反应,导致 NO 释放减少,损伤血管内皮的收缩能力,从而升高血压^[11]。内皮细胞在控制器官血管阻力方面发挥着重要作用,这些细胞通过分泌蛋白影响血管平滑肌细胞、血小板或单核细胞的功能^[23]。另外,ROS 能够促进血管平滑肌收缩和平滑肌细胞的增殖与肥大,诱导内皮细胞功能障碍和血管壁炎症反应,也是促进高血压发生发展的重要因素^[24]。氧化应激增加和血管弹性蛋白异常是高血压患者血管损伤的特征,血管氧化应激通过免疫激活促进全身炎症反应,活化的免疫细胞会释放 ROS、炎症因子、趋化因子等,这些因子能够引起血管功能障碍,促进血管重塑^[25-26]。MAO-A 与高血压的关系目前尚无定论。药理学研究提示,抗高血压药物利血平的使用能够显著降低小鼠海马体和额叶皮层中 5-HT 和 NE 等单胺神经递质水平,提高 MAO-A 的活性^[27]。根据已有研究,我们认为 MAO-A 可能通过影响 NE 等介质调节血压,但 NE 对血压的调节是双向的,因此,还应将 MAO-A 纳入更多因素中来探讨其对高血压的影响机制。

2.2 ROS 与糖尿病心肌病

糖尿病心肌病是一种独特的心肌疾病,表现为左室内径减小、收缩期左心室射血分数正常、左心室壁增厚、左心室充盈压升高和舒张功能障碍^[28]。ROS 的增加和线粒体功能障碍是糖尿病心肌病的致病因素。Deshwal 等^[20]研究发现,从糖尿病心脏病患者的心肌细胞或高糖孵育的心肌细胞内分离出的线粒体中 ROS 水平明显升高。心脏纤维化是心脏舒张功能障碍的原因之一,也是糖

尿病心肌病的主要特征。MAO 诱导的 ROS 形成导致的线粒体功能障碍和内质网应激是促进糖尿病心脏病发展的因素,同时 ROS 产生可以触发肥大细胞的活化和脱颗粒,引起细胞外基质重塑,最终导致左心室纤维化和功能障碍,使用 MAO 抑制剂能够减轻间质纤维化、改善心脏舒张功能障碍^[20]。

2.3 ROS 与心肌缺血再灌注损伤

心肌缺血再灌注损伤指心肌急性缺血后,血运重建过程中血管损伤反而呈现短暂加重的病理生理现象,其中氧自由基负荷过重诱导的线粒体损伤是缺血再灌注损伤的因素之一^[29]。大量证据表明,ROS 产生增加与包括 MAO-A 在内的几种酶系统的激活有关^[4]。研究显示,在缺血期间,缺血组织分泌的 5-HT 增加,但 MAO 对 5-HT 的降解无明显影响;再灌注后,MAO 活性增加,分解代谢 5-HT 产生的 5-HIAA 增多^[17]。Costinetti 等^[4]研究表明,在缺血再灌注小鼠的心脏组织中,MAO-A 活性增加是引起心肌细胞凋亡和缺血再灌注后心脏损伤时 H_2O_2 产生的主要来源,其特征是心肌组织中 ROS 快速积累和大量 5-HT 和 NE 的降解,MAO-A 抑制可以预防缺血再灌注损伤心肌的氧化应激。另外,Santin 等^[6]研究表明,与 WT 小鼠的心脏相比,MAO-A 抑制剂莫氯贝胺对 MAO-A 的抑制显著降低了缺血再灌注后大鼠体内 H_2O_2 的产生和梗死面积,阻止心脏重塑的发生。以上研究表明,MAO-A 分解代谢胺类物质导致的 H_2O_2 增加是缺血再灌注损伤模型中心肌损伤的主要原因之一。因此,无论是药物抑制还是直接沉默 MAO-A,均对缺血再灌注损伤心肌有一定的保护作用。

2.4 ROS 与充血性心力衰竭

充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)是指心脏收缩或舒张功能下降,即心排量绝对或相对不足,从而不能满足全身组织代谢需要的病理状态^[30]。CHF 是大多数心血管疾病的最终结局,引起 CHF 的病理机制非常复杂。在 CHF 患者中,心输出量降低使患者儿茶酚胺水平反射性升高,一方面儿茶酚胺促使心肌细胞代偿性肥大以维持心脏的泵血功能;另一方面儿茶酚胺被 MAO-A 分解代谢产生 H_2O_2 ,从而加重心脏功能的损害,同时引起机体细胞的氧化应激增强^[6,31]。研究已经证实,CHF 患者的 NE 转运蛋白功能下降,会导致 NE 神经元再摄取受损,神经元外摄取增

加^[22]。另外,无论在体内还是体外研究中均发现,MAO-A过表达均会导致小鼠心肌细胞线粒体H₂O₂积累,而MAO-A敲除或抑制可减少H₂O₂的产生,从而改善心脏结构和功能^[6]。关于MAO-A上调的机制,有研究人员提出以下猜想:在衰老或心力衰竭患者中,交感神经末梢重摄取NE减少,而心脏组织摄取NE增加导致MAO-A代偿性过度表达以限制NE在心脏中的负面影响,但在此过程中伴有大量H₂O₂产生,从而促进心力衰竭的发生^[12]。然而,这一猜想还需进一步的研究证实。

3 MAO-A抑制剂治疗心血管疾病

20世纪60年代,MAO-A抑制剂主要在临床上用于抑郁症或其他神经疾病的治疗,而在心血管疾病中的证据主要来源于临床前研究^[32]。常见的MAO-A抑制药物包括氯吉兰、莫氯贝胺等。氯吉兰是一种不可逆的MAO-A选择性抑制剂。不可逆性抑制剂使MAO-A失活,其生物效应持续存在,直至新的酶被合成;而可逆性抑制剂莫氯贝胺很快从MAO-A结合位点上分离,从而表现出较短时间的生物效应,这使其有更好的安全性和药物-食物相互作用^[33]。就目前的应用而言,MAO-A抑制剂由于其不良反应,如肝毒性、直立性低血压,食物的“奶酪”效应等逐渐被放弃。这些不良反应是由于不可逆的MAO-A抑制作用造成的,因此不可被忽视。前期研究也显示,MAO-A抑制剂在几种心血管疾病模型中提供了心脏保护作用,如糖尿病心肌病、缺血再灌注损伤、心力衰竭等^[6, 20, 34]。总而言之,可逆性抑制剂相对更安全,有望作为治疗心血管疾病的候选药物。

4 展望

综上所述,越来越多的关于心脏MAO-A的研究证实MAO-A在调节心脏中的胺水平及其在不同心脏疾病的有害影响中发挥作用。随着MAO-A在心血管疾病病理生理作用中的进一步表征,其致病机制研究也将成为未来几年的主要挑战之一。MAO-A抑制剂的使用不仅有助于充分认识心血管疾病在分子生物水平上的完整机制,而且对心血管疾病的防治有积极的应用价值。

参 考 文 献

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告2021》编写组.《中国心血管健康与疾病报告2021》概述[J]. 中国心血管病研究, 2022, 20(7):577-596.
- [2] WANG J, CHENG C, XIN C, *et al.* The antidepressant-like effect of flavonoids from *trigonella foenum-graecum* seeds in chronic restraint stress mice via modulation of monoamine regulatory pathways[J/OL]. *Molecules*, 2019, 24(6): 1105[2022-11-24]. <https://doi.org/10.3390/molecules24061105>.
- [3] SAGLIK B N, OSMANIYE D, ACAR C U, *et al.* Synthesis, in vitro enzyme activity and molecular docking studies of new benzylamine-sulfonamide derivatives as selective mao-b inhibitors[J]. *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.*, 2020, 35(1): 1422-1432.
- [4] 李鹏飞, 何荣华, 王琼涛, 等. 单胺氧化酶对老年心力衰竭患者临床应用价值[J]. 医学信息, 2018,31(17):78-80.
- [5] PODOBNIK J, NIKOLAC P M, NEDIC E G, *et al.* Detention in juvenile correctional facilities is associated with higher platelet monoamine oxidase b activity in males[J/OL]. *Biomolecules*, 2020, 10(11): 1555[2022-11-24]. <https://doi.org/10.3390/biom10111555>.
- [6] AMER A, HEGAZI A H, ALSHEKH M K, *et al.* Design, synthesis, molecular modelling and in vitro screening of monoamine oxidase inhibitory activities of novel quinazolyl hydrazine derivatives[J/OL]. *R. Soc. Open. Sci.*, 2020, 7(4): 200050 [2022-11-12]. <https://doi.org/10.1098/rsos.200050>.
- [7] HUANG C, XIONG J, GUAN H D, *et al.* Discovery, synthesis, biological evaluation and molecular docking study of (r)-5-methylmellein and its analogs as selective monoamine oxidase a inhibitors[J]. *Bioorg. Med. Chem.*, 2019, 27(10): 2027-2040.
- [8] COSTINITE V, SPERA I, MENABO R, *et al.* Monoamine oxidase-dependent histamine catabolism accounts for post-ischemic cardiac redox imbalance and injury[J]. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Basis. Dis.*, 2018, 1864(9): 3050-3059.
- [9] WATSON A, GOULD E, PENFOLD S A, *et al.* Diabetes and hypertension differentially affect renal catecholamines and renal reactive oxygen species[J/OL]. *Front. Physiol.*, 2019, 10: 309[2022-10-18]. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00309>.
- [10] SANTIN Y, FAZAL L, SAINTE-MARIE Y, *et al.* Mitochondrial 4-hne derived from mao-a promotes mitoca(2+) overload in chronic postischemic cardiac remodeling[J]. *Cell Death. Differ.*, 2020, 27(6): 1907-1923.
- [11] PETRIE J R, GUZIK T J, TOUYZ R M. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms[J]. *Can. J. Cardiol.*, 2018, 34(5): 575-584.
- [12] MIALET-PEREZ J, SANTIN Y, PARINI A. Monoamine oxidase-a, serotonin and norepinephrine: synergistic players in cardiac physiology and pathology[J]. *J. Neural. Transm. (Vienna)*, 2018, 125(11): 1627-1634.
- [13] CHEN Q, WANG Q, ZHU J, *et al.* Reactive oxygen species: key regulators in vascular health and diseases[J]. *Br. J. Pharmacol.*, 2018, 175(8): 1279-1292.
- [14] LIU Y, WANG Z, LI J, *et al.* Inhibition of 5-hydroxytryptamine receptor 2b reduced vascular restenosis and mitigated the beta-arrestin2-mammalian target of rapamycin/p70s6k

- pathway[J/OL]. *J. Am. Heart Assoc.*, 2018, 7(3): e6810[2022-11-24]. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006810>.
- [15] KIM H, KIM Y G, CHOI W, *et al.*. Generation of a highly efficient and tissue-specific tryptophan hydroxylase 1 knockout mouse model[J/OL]. *Sci. Rep.*, 2018, 8(1): 17642[2022-12-04]. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36097-6>.
- [16] LIU C, JIANG X, LIU G, *et al.*. An ancient mutation in the *tph1* gene is consistent with the changes in mammalian reproductive rhythm[J/OL]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, 20(23): 6065 [2022-11-24]. <https://doi.org/10.3390/ijms20236065>.
- [17] DU C K, ZHAN D Y, AKIYAMA T, *et al.*. Myocardial interstitial levels of serotonin and its major metabolite 5-hydroxyindole acetic acid during ischemia-reperfusion[J]. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2017, 312(1): 60-67.
- [18] ZHANG X, LI L, WANG Y, *et al.*. The inhibition effects of shenmai injection on acetylcholine-induced catecholamine synthesis and secretion by modulating nicotinic acetylcholine receptor ion channels in cultured bovine adrenal medullary cells[J/OL]. *Evid. Based Compl. Alternat. Med.*, 2020, 2020: 8514926[2022-12-04]. <https://doi.org/10.1155/2020/8514926>.
- [19] 刘磊, 张晓云. 电针刺刺激迷走神经调控去甲肾上腺素治疗卒中的研究进展[J]. *军事医学*, 2020, 44(10): 790-795.
- [20] DESHWAL S, FORKINK M, HU C H, *et al.*. Monoamine oxidase-dependent endoplasmic reticulum-mitochondria dysfunction and mast cell degranulation lead to adverse cardiac remodeling in diabetes[J]. *Cell Death Differ.*, 2018, 25(9): 1671-1685.
- [21] KALUDERCIC N, TAKIMOTO E, NAGAYAMA T, *et al.*. Monoamine oxidase A-mediated enhanced catabolism of norepinephrine contributes to adverse remodeling and pump failure in hearts with pressure overload[J]. *Circ. Res.*, 2010, 106(1): 193-202.
- [22] 李晓霞, 邢军, 王磊, 等. 有氧运动调控去甲肾上腺素转运蛋白抑制心力衰竭大鼠交感神经过度兴奋[J]. *天津体育学院学报*, 2023, 1:105-111.
- [23] SENA C M, LEANDRO A, AZUL L, *et al.*. Vascular oxidative stress: impact and therapeutic approaches[J/OL]. *Front. Physiol.*, 2018, 9: 1668[2022-11-27]. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01668>.
- [24] MURAYA N, KADOWAKI D, MIYAMURA S, *et al.*. Benzbromarone attenuates oxidative stress in angiotensin ii- and salt-induced hypertensive model rats[J/OL]. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2018, 2018: 7635274[2022-11-27]. <https://doi.org/10.1155/2018/7635274>.
- [25] MARTINEZ-REVELLES S, GARCIA-REDONDO A B, AVENDANO M S, *et al.*. Lysyl oxidase induces vascular oxidative stress and contributes to arterial stiffness and abnormal elastin structure in hypertension: role of p38 mapk[J]. *Antioxid. Redox Signal.*, 2017, 27(7): 379-397.
- [26] NORLANDER A E, MADHUR M S, HARRISON D G. The immunology of hypertension[J]. *J. Exp. Med.*, 2018, 215(1): 21-33.
- [27] MOHAMMED H S, KHADRAWY Y A. Antidepressant and antioxidant effects of transcranial irradiation with 830 nm low-power laser in an animal model of depression[J]. *Lasers Med. Sci.*, 2022, 37(3): 1615-1623.
- [28] LANDA-GALVAN H V, RIOS-CASTRO E, ROMERO-GARCIA T, *et al.*. Metabolic syndrome diminishes insulin-induced akt activation and causes a redistribution of akt-interacting proteins in cardiomyocytes[J/OL]. *PLoS ONE*, 2020, 15(1): e228115 [2022-11-27]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228115>.
- [29] KANG P T, CHEN C L, LIN P, *et al.*. Mitochondrial complex I in the post-ischemic heart: reperfusion-mediated oxidative injury and protein cysteine sulfonation[J]. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2018, 121: 190-204.
- [30] WANG Q, SU H, LIU J. Protective effect of natural medicinal plants on cardiomyocyte injury in heart failure: targeting the dysregulation of mitochondrial homeostasis and mitophagy[J/OL]. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2022, 2022: 3617086 [2022-12-04]. <https://doi.org/10.1155/2022/3617086>.
- [31] SHAH A K, BHULLAR S K, ELIMBAN V, *et al.*. Oxidative stress as a mechanism for functional alterations in cardiac hypertrophy and heart failure[J/OL]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(6):931[2022-11-24]. <https://doi.org/10.3390/antiox10060931>.
- [32] DESHWA S, DI S M, DI L F, *et al.*. Emerging role of monoamine oxidase as a therapeutic target for cardiovascular disease[J]. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2017, 33: 64-69.
- [33] MONTALVO-CASIMIRO M, GONZALEZ-BARRIOS R, MERAZ-RODRIGUEZ M A, *et al.*. Epidrug repurposing: discovering new faces of old acquaintances in cancer therapy[J/OL]. *Front. Oncol.*, 2020, 10: 605386[2022-12-01]. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.605386>.
- [34] HUUSKONEN C, HAMALAINEN M, PAAVONEN T, *et al.*. Monoamine oxidase A inhibition protects the myocardium after experimental acute volume overload[J]. *Anatol. J. Cardiol.*, 2019, 21(1): 39-45.